Über Chlormethyl-substituierte
Benzolderivate
und ihre Umwandlungsprodukte

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Harry Marquardt

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1940

Tag der Promotion: 24. 10. 1940

1940

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch
Würzburg-Aumühle

N 57

Referenten:

Dozent Dr. B. Reichert.
Professor Dr C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern.

Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Dozent Dr. phil. habil. B. Reichert im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt.

Herrn Dr. B. Reichert möchte ich an dieser Stelle meinen Dank sagen für die wertvollen Ratschläge, die mich bei der Ausführung meiner Arbeit aufs weitgehendste unterstützt haben.

Geziemenden Dank schulde ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Institutes der Universität Berlin, für die Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung und für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

Theoretischer Teil.

Die Einwirkung von aliphatischen Aldehyden und Salzsäure auf Substitutionsprodukte des Benzols ist in neuerer Zeit an zahlreichen Beispielen namentlich von Quelet und seinen Mitarbeitern sowie von Blanc[1]) studiert worden. Sie führt in den meisten der untersuchten Fälle zu ω-Halogen-alkylierten Benzolderivaten, daneben ist bisweilen das Auftreten von Diphenylmethanderivaten beobachtet worden.

Über die Abhängigkeit der Reaktion von den im Benzolkern vorhandenen Substituenten liegen, wie die kritische Durchsicht der Literatur zeigt, keine genaueren Angaben vor. Es erschien daher nicht uninteressant festzustellen, welchen Einfluß die verschiedenartigsten Substituenten auf den Verlauf der Reaktion ausüben würden. Im folgenden wird über in dieser Richtung liegende Versuche berichtet werden.

Als aliphatischer Aldehyd ist Formaldehyd in Form der 40%igen wässerigen Lösung verwendet worden. Von aromatischen Verbindungen wurden auf ihre Anlagerungsfähigkeit gegenüber Formaldehyd und Salzsäure geprüft:

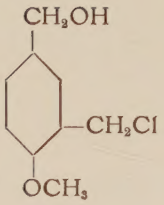
p-Nitrophenol, p-Nitrotoluol, 2,4-Dinitrotoluol, p-Tolylaldehyd, p-Aminobenzaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd, o-Chlorbenzaldehyd, m-Nitrobenzaldehyd, 4-Methoxy-benzylalkohol, Mandelsäure, Mandelsäuremethylester, 4-Methoxy-mandelsäure und 4-Methoxy-mandelsäureäthylerster[2]).

Wie die Untersuchungen ergeben haben, verläuft die Anlagerungsreaktion nur glatt und im Sinne der gewünschten Richtung beim 4-Methoxy-benzylalkohol unter Bildung der Verbindung I:

---

[1]) C 1923, I, 1571; — C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **195**, 155 (1932), **196**, 1411 (1933), **198**, 102 (1934), Bull. Soc. chim. France (5) **1**, 539 (1934), C 1934, II, 3751, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **205**, 238 (1937), E. P. 347 892, vgl. C 1932, I, 2997. Von älteren Arbeiten seien angeführt: R. Störmer und K. Behn, Ber. Dtsch, Chem. Ges. **34**, 2455 (1901).

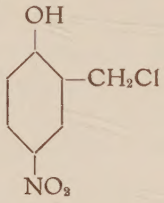
[2]) In der Literatur ist die Anlagerung von Formaldehyd und Salzsäure an folgende aromatische Verbindungen beschrieben: Anisol, p-Bromanisol, o-Nitroanisol, m-Nitroanisol, p-Nitroanisol, Anisaldehyd, Salizylaldehyd, Salizylsäure, Anissäure.



I.

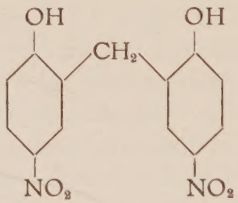
Daß der CH_2Cl-Rest in ortho-Stellung zum Methoxyl eingetreten ist, folgt aus Befunden von Quelet[3]), welcher an mehreren Beispielen dartun konnte, daß eine Anlagerung immer in Nachbarstellung zur Methoxylgruppe erfolgt, wenn die para-Stellung zum Methoxyl besetzt ist.

Auch das p-Nitrophenol reagiert mit gasförmiger Salzsäure und Formaldehydlösung. Das Reaktionsprodukt stellt indessen nicht das gesuchte 2-Chlormethyl-4-nitrophenol II:



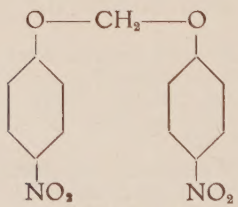
II.

dar, sondern es entsteht ein halogenfreies Reaktionsprodukt, für welches auf Grund des Analysenbefundes folgende beiden Formeln in Frage kommen könnten:



III a)

und

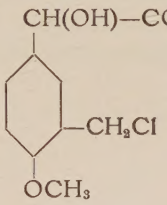


III b)

[3]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **196**, 1411 (1933).

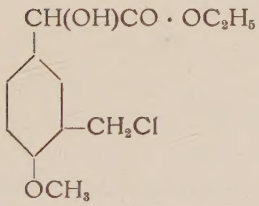
Die Konstitution eines 3,3′-Dinitro-6,6′-dioxy-diphenylmethans, entsprechend der Formel III a) ist auszuschließen, da der Körper keine Eisenchlorid-Reaktion gibt und in Natronlauge unlöslich ist. Seine physikalischen Eigenschaften stimmen ferner nicht mit dem von Schöpff [4]) vor längerer Zeit dargestellten Diphenylmethan-Derivat der Formulierung III a) überein. Es dürfte auf Grund der Untersuchungsbefunde für die Struktur des bei der Anlagerung von Formaldehyd und Salzsäure an p-Nitrophenol entstehenden Reaktionsproduktes mit größter Wahrscheinlichkeit die Formulierung III b) als richtig anzusehen sein. Das Auftreten eines derartigen Phenolacetals ist unter den Bedingungen der Reaktion von Arnhold [5]) beobachtet worden.

Auch in 4-Methoxy-mandelsäure und 4-Methoxy-mandelsäure-äthylester läßt sich der Chlormethylrest einführen. Die hierbei entstehenden Verbindungen IV und V



IV.

und



V.

sind jedoch so unbeständig, daß sich ihre Reindarstellung als undurchführbar erwies. Die Produkte spalten äußerst leicht Salzsäure und Formaldehyd ab. Auch bei Aufbewahrung unter peinlichstem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in einer Atmosphäre von Stickstoff oder Kohlendioxyd gelingt es nicht, die Zersetzung der Reaktionsprodukte zu verhindern.

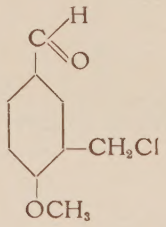
Gänzlich refraktär verhielten sich bei den Anlagerungsversuchen die Verbindungen: p-Nitrotoluol, 2,4-Dinitrotoluol, p-Tolylaldehyd,

---

[4]) Schöpff, B. **27**, 2323 (1894).
[5]) Arnhold, B. **240**, 197, 201 (1887).

p-Aminobenzaldehyd, o-Chlorbenzaldehyd, m-Nitrobenzaldehyd, Mandelsäure und Mandelsäuremethylester.

Auf Grund der beobachteten Tatsachen und unter Berücksichtigung der in der Literatur vorliegenden Angaben folgt, daß eine Einführung der CH_2Cl-Gruppe in den Benzolkern mit Hilfe von wässeriger Formaldehydlösung und Salzsäure nur möglich ist, wenn die Kernwasserstoffatome durch eine phenolische Hydroxylgruppe oder durch den Methoxylrest aufgelockert sind. Das Vorliegen von Nitrogruppen im aromatischen Kern scheint die Reaktion zu behindern. Auch die Carboxylgruppe ist, sofern sie nicht am Kern haftet, einer Anlagerung hinderlich. Trotz der vorhandenen Methoxylgruppe in der 4-Methoxy-mandelsäure konnte, wie oben ausgeführt, kein definiertes Anlagerungsprodukt erhalten werden [6]). In weiteren Versuchen ist die Reaktionsfähigkeit des Halogens der bei der Einwirkung von Formaldehyd und Salzsäure auf aromatische Verbindungen entstehenden Chlormethylkörper studiert worden. Für derartige Untersuchungen erwies sich insbesonders die aus Anisaldehyd, Formalin und Salzsäure erhältliche Chlormethylverbindung, der 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyd



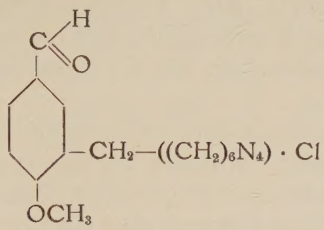
geeignet. Seine Darstellungsmethode konnte erheblich verbessert werden. Das Halogenatom ist in dieser Verbindung, wie es bei einem Derivat des Benzylchlorids nicht anders zu erwarten ist, recht beweglich. Abgesehen von der leicht erfolgenden Hydrolyse, die, wie B. Reichert und K. auf dem Kampe in früheren Arbeiten gezeigt haben [7]), bereits durch kurzes Erhitzen mit 5% iger Schwefelsäure durchführbar ist, gelingt die Ionisierung des organisch ge-

---

[6]) Der von Blanc (l. c.) in einigen Fällen mit Erfolg verwendete Paraformaldehyd anstelle der wässerigen Formaldehydlösung ist nicht mit in den Kreis der Untersuchungen einbezogen worden.

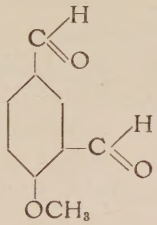
[7]) Arch. d. Pharm. **874**, 265 (1939).

bundenen Halogens auch durch Behandlung mit Hexamethylentetramin [8]). Die hierbei entstehende Anlagerungsverbindung VI



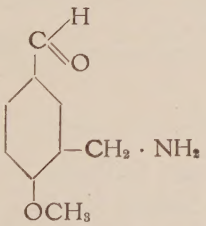
VI.

ist recht unbeständig. Bei dem Versuch, den Körper VI aus Wasser umzukristallisieren, tritt Zersetzung unter Bildung einer schön kristallisierenden Verbindung ein. Die nähere Untersuchung hat schließlich ergeben, daß in dem Zersetzungsprodukt der schon von B. Reichert und K. Auf dem Kampe [9]) näher charakterisierte p-Methoxy-isophthaldehyd



vorliegt. Über weitere Untersuchungen mit diesem interessanten Dialdehyd wird weiter unten berichtet werden.

Behandelt man die Hexamethylentetraminanlagerungsverbindung VI mit alkoholischer Salzsäure, so gelingt es, in 60%iger Ausbeute das substituierte Benzylamin VII in Form des salzsauren Salzes zu isolieren:



VII.

[8]) Journ. of Biol. Chem. **20**, 659—83; C. Mannich und F. L. Hahn, B. **44**, 1542 (1911); Delépine, C. r. d. l'Acad. des Sciences **120**, 501 (1895); C. r. d. l'Acad. des Sciences **124**, 292 (1897).

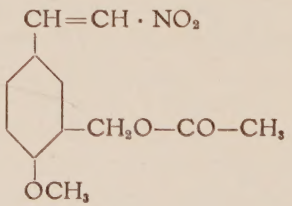
[9]) l. c. Arch. d. Pharm. **874**, 265 (1939).

Als Aldehyd gibt der Körper VII ein gut kristallisierendes Oxim.

Des weiteren ist das Hydrolysenprodukt des 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyds, der 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd zum Studium seiner Reaktionsfähigkeit herangezogen worden, in der Absicht, seine Brauchbarkeit für die Synthese neuer Arzneistoffe zu erforschen.

Bei dem Versuch, an den 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd Blausäure anzulagern, um durch Verseifung des Oxynitrils zu einer substituierten Mandelsäure zu gelangen, von der man eine Wirkung gegen Coli-Bakterien hätte erwarten dürfen, wurde zweimal bei der Verseifung des Rohnitrils mit 10%iger Schwefelsäure ein Körper VIII erhalten, der nicht die gesuchte Mandelsäure darstellte, sondern sich nach den Verbrennungsdaten und den Molekulargewichtsbestimmungen als isomer mit dem 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd erwies. Die Behandlung dieses Körpers (VIII), dessen Struktur zunächst nicht gegeben erscheint, mit Essigsäureanhydrid, lieferte eine Acetylverbindung, die im Schmelzpunkt und in den Verbrennungsdaten mit der des bekannten 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds übereinstimmt. Der Mischschmelzpunkt der beiden Acetylverbindungen zeigte keine Depression. Später angestellte Versuche, den Körper VIII wieder zu erhalten, mißlangen. Es entstand stets der 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd. Hiernach dürfte in dem Körper VIII eine labile Modifikation des 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds vorliegen.

Um diese Annahme noch weiter zu stützen, ist aus der Acetylverbindung des Körpers VIII mit Nitromethan das entsprechende ω-Nitrostyrol IX dargestellt worden.

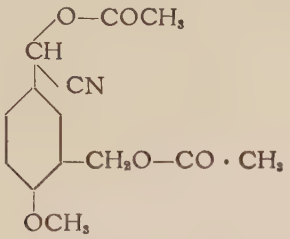


IX.

Diese Verbindung (IX) stimmt in ihrem Verhalten und hinsichtlich ihrer Eigenschaften mit dem bereits von B. Reichert und K. Auf dem Kampe[10]) auf anderem Wege erhaltenen ω-Nitrostyrol überein.

[10]) Arch. d. Pharm. **874**, 265 (1939).

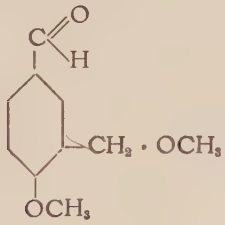
Versuche, zu der oben erwähnten substituierten Mandelsäure zu kommen, wurden weiterhin in der Weise durchgeführt, daß das aus dem 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd und Blausäure entstehende unbeständige Cyanhydrin zunächst in die stabilere Diacetylverbindung X übergeführt wurde.



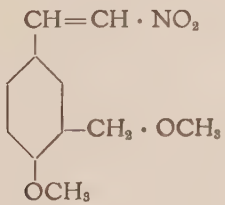
X.

Alle Versuche, durch Nitrilverseifung die dem Körper X entsprechende Säure zu erhalten, verliefen jedoch ergebnislos.

Zu weiterem Studium ist der von B. Reichert und Karl Auf dem Kampe dargestellte, jedoch nicht näher charakterisierte 3-Methoxymethyl-4-methoxybenzaldehyd

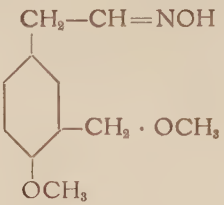


verwendet worden. Der aus dem 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyd mittels Natriummethylat gut zugängliche Aldehyd kondensiert sich leicht mit Nitromethan in alkalischem Medium zu dem schön kristallisierten 3-Methoxymethyl-4-methoxy-ω-nitrostyrol XI.



XI.

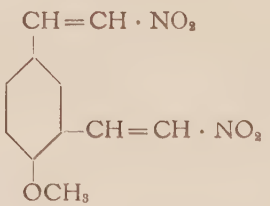
Behandelt man die Verbindung XI mit katalytisch angeregtem Wasserstoff — Palladium-Tierkohle als Katalysator — in Pyridinlösung, so werden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung des Oxims XII:



XII.

Wie bereits oben erwähnt, ist der p-Methoxy-isophthalaldehyd im Hinblick auf seine Eignung als Ausgangsmaterial für die Synthese von Arzneistoffen untersucht worden. Es sollte insbesonders versucht werden, diesen Körper in einen Stoff mit sympathomimetischer Wirkung umzuwandeln. Aus der Literatur ist nun bekannt, daß p-Aryläthylamine eine derartige pharmakologische Wirkung zeigen. Zu ihrer Darstellung geht man von aromatischen Aldehyden aus, die sich nach Kindler und Slotta und Mitarbeitern [11]) auf mehreren Wegen in arylsubstituierte Äthylamine umwandeln lassen. Von den in der Literatur angegebenen Methoden, die zur Synthese dieser sympathomimetisch wirksamen Stoffe zur Verfügung standen, erschien einerseits das Verfahren, welches seinen Weg über die ω-Nitrostyrole nimmt, geeignet, andererseits ist auch der von mehreren Autoren [12]) oft mit Erfolg beschrittene Weg über die Hydrozimtsäuren angegangen worden.

Die Einwirkung von Nitromethan auf den Dialdehyd liefert das Dinitrostyrol XIII:

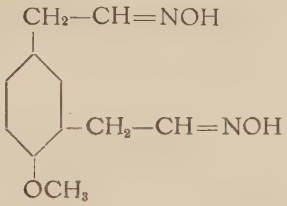


XIII.

[11]) Slotta und Heller, B. **63**, 3029—32 (1930); Kindler, Arch. d. Pharm. **390**, 74—78 (1931).

[12]) Slotta und Heller, B. **63**, 3037 (1930), L. Helfer, Helv. chim. Acta **7**, 945—50.

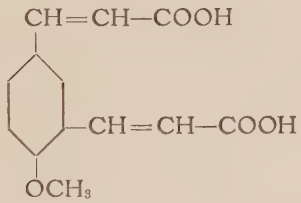
welches bei der katalytischen Hydrierung in Pyridin vier Mol Wasserstoff aufnimmt unter Bildung des Dioxims XIV:



XIV.

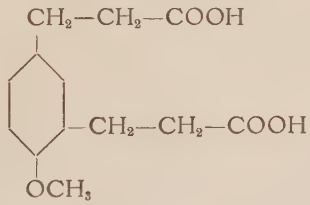
Versuche, aus dem Dioxim XIV durch weitere Reduktion zum entsprechenden Arylen-di-äthylamin zu gelangen, verliefen wenig befriedigend. Daher wurde die von Slotta und Heller[13]) eingehend durchgearbeitete und vielfach bewährte Methode zur Darstellung substituierter Aryläthylamine über die Hydrozimtsäuren auf den Dialdehyd angewendet.

Läßt man auf den in Pyridin gelösten p-Methoxy-isophthalaldehyd Malonsäure in Gegenwart von Piperidin als Katalysator einwirken, so erhält man in glatter Reaktion unter Abspaltung von Kohlendioxyd die Dicarbonsäure XV.



XV.

Die katalytische Hydrierung dieser Säure XV liefert die entsprechende gesättigte Dicarbonsäure XVI.

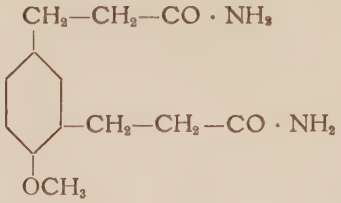


XVI.

---

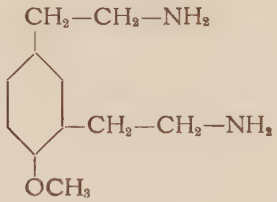
[13]) Slotta und Heller, B. **63**, 3037 (1930).

Zur Gewinnung des Diamins ist die Säure XVI zunächst über ihr Chlorid in das entsprechende Säureamid XVII:



XVII.

übergeführt worden. Aus dem Körper XVII erhält man schließlich durch Einwirkung von Natriumhypobromit die gesuchte Base XVIII:



XVIII.

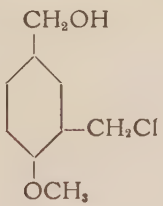
Es ist dies der erste Vertreter der bislang unbekannten Körperklasse der Arylen-di-aethylamine.

Praktischer Teil.

Verbesserte Darstellung des 3-Chlormethyl-4-methoxybenzaldehyds.

13,6 g (1/10 Mol) Anisaldehyd werden mit 10 ccm 35% iger Formaldehydlösung und 4,0 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid versetzt und in die inhomogene Mischung gut getrocknetes Salzsäuregas in der Weise eingeleitet, daß die Temperatur bis höchstens 55° ansteigt*). Nach kurzer Zeit wird die Mischung unter öfterem Umschütteln homogen. Man reguliert nun den Chlorwasserstoff-Strom so, daß die Temperatur bei 50° C gehalten wird und leitet weiter bis zur Sättigung ein. Hierbei sinkt die Temperatur allmählich auf Zimmertemperatur herab. Das Reaktionsgemisch wird nunmehr auf dem Wasserbade auf 70° erhitzt und bei dieser Temperatur 15 Minuten lang gehalten. Jetzt wäscht man dreimal mit heißem Wasser und trennt das schwach gelblich gefärbte, ölige Reaktionsprodukt im Scheidetrichter ab. Bereits nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein. Aus verdünntem Alkohol umgelöst, ist der Körper rein und schmilzt bei 59°.

3-Chlormethyl-4-methoxy-benzylalkohol (I):



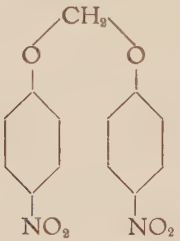
I.

*) Durch die Temperaturregulierung beim Einleiten des Chlorwasserstoffes auf 50° C wird die Bildung farbiger, meist karminroter Zersetzungsprodukte weitgehend vermieden. Die Ausbeute an reinem Material steigert sich bis zu 90% der Theorie. Die Darstellung des 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyds nach Quelet und Allard liefert Ausbeuten von höchstens 75% der Theorie, die ferner zur Reinigung mehrfachen Umlösens bedurften.

6,9 g (1/20 Mol) p-Methoxy-benzylalkohol werden mit 10 ccm 40% iger Formaldehyd-Lösung versetzt. In die homogene Mischung wird gut getrocknetes Salzsäuregas mit der Geschwindigkeit eingeleitet, daß die Temperatur nicht höher als 60° steigt. Alsbald beginnt die Lösung sich zu trüben unter Abscheidung eines hellgelben Öles. Sobald die Lösung mit Salzsäuregas gesättigt ist, trennt man im Scheidetrichter das Öl ab, wäscht dreimal mit kaltem Wasser, trennt wiederum ab und nimmt dann das Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat wird der Äther im Vakuum abgedampft. Der hellgelbe Rückstand wird mehrmals im Vakuum aus dem Ölbad fraktioniert. Bei 12 mm Druck und 94° geht der farblose 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzylalkohol über. Siedepunkt = 187°.

18,862 mg Sbst.: 14,673 mg AgCl
$C_9H_{11}O_2Cl$ (186,6):
Ber.: Cl 19,02
Gef.: Cl 19,2

Formaldehyd-di-(p-nitrophenyl)-acetal (III):

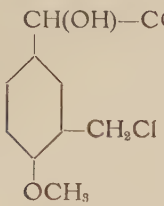


III,

13,9 g (1/10 Mol) p-Nitrophenol werden mit 20 ccm 40% iger Formaldehyd-Lösung und 75 ccm 25% iger Salzsäure versetzt und unter Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Nach viertelstündigem Kochen trübt sich die gelbe Lösung und scheidet allmählich weiße Kristalle ab. Man läßt nach einstündigem Erhitzen die Lösung erkalten, saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab und wäscht mit kaltem Wasser gut nach. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol schmilzt der weiße Nadeln bildende Körper bei 151°.

4,991 mg Sbst.: 9,795 mg CO_2, 1,610 mg H_2O
$C_{13}H_{10}O_6N_2$ (290,1):
Ber. C 53,79 H 3,48
Gef.: C 53,5 H 3,6

3-Chlormethyl-4-methoxy-mandelsäure (IV):



IV.

3,64 g (1/50 Mol) der nach Pinner[14]) dargestellten p-Methoxy-mandelsäure werden mit 5 ccm 35%iger Formaldehydlösung und 15 ccm Salzsäure (38%) versetzt und schwach auf dem Wasserbade erwärmt. Die anfangs klare Lösung trübt sich allmählich und scheidet ein hellgelbes Öl ab. Es wird im Scheidetrichter abgetrennt und, von der wässerigen Phase befreit, erstarrt es alsbald zu einer weißen Masse. Das Reaktionsprodukt wird zerrieben, scharf aufgesaugt und sofort in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet. Der Rohschmelzpunkt liegt bei 88° C.

Da sich der Körper beim Umkristallisieren zersetzt, ist zur Chlor-Bestimmung das Rohprodukt verwendet worden. 0,46 g (1/500 Mol) des erhaltenen Körpers werden mit 20 ccm $\frac{n}{2}$-alkoholischer Kalilauge zwei Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Rücktitration der überschüssigen Lauge verlangte 12,4 ccm $\frac{n}{2}$-Salzsäure. Für 0,46 g des Reaktionsproduktes sind also 7,6 ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge verbraucht worden. Die Anwesenheit von zwei mit Kalilauge reagierenden Gruppen, hier der Chlormethyl- und der Carboxyl-Gruppe, ist somit erwiesen. Die in Abständen von zwei Tagen — im ganzen dreimal — wiederholten Versuche zeitigten stets geringere Werte trotz Aufbewahrens des Körpers unter Luft- und Feuchtigkeitsabschluß in einer Stickstoffatmosphäre.

Ergebnisse:

1. Versuch sofort nach Darstellung:

   0,46 g Reaktionsprodukt: **7,6** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

2. Nach zwei Tagen:

   0,46 g Reaktionsprodukt: **6,6** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

[14]) Pinner, B. **16**, 353, 1654 (1883), B. **17**, 184, 2002 (1884).

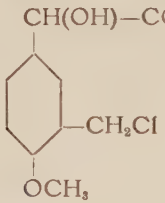
3. Nach vier Tagen:

0,46 g Reaktionsprodukt: **5,9** ccm $\frac{n}{2}$ -alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

4. Nach sechs Tagen:

0,46 g Reaktionsprodukt: **5,3** ccm $\frac{n}{2}$ -alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

3-Chlormethyl-4-methoxy-mandelsäureäthylester (V):



V.

4,2 g (1/50 Mol) des nach Pinner[15]) dargestellten p-Methoxy-mandelsäureäthylesters werden mit 5 ccm 35% iger Formaldehydlösung und 15 ccm Salzsäure (38%) versetzt und unter öfterem Umschütteln in der Kälte gelöst. Die zuerst klare Lösung trübt sich allmählich und scheidet im Verlauf einer halben Stunde ein hellgelbes Öl ab, das im Scheidetrichter abgetrennt wird. Alsbald erstarrt es zu einer weißen Masse, die, zerrieben und scharf abgesaugt, sofort in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet wird. Der Rohschmelzpunkt des 3-Chlormethyl-4-methoxy-mandelsäureäthylesters liegt bei 79° C.

Da beim Umkristallisieren des Körpers Zersetzung eintritt, ist zur Chlorbestimmung das Rohprodukt verwendet worden. 0,52 g (1/500 Mol) des erhaltenen Reaktionsproduktes werden mit 20 ccm $\frac{n}{2}$ -alkoholischer Kalilauge zwei Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Rücktitration der überschüssigen Lauge verlangte 12,6 ccm $\frac{n}{2}$-Salzsäure. Für 0,52 g des Reaktionsproduktes sind also 7,4 ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge verbraucht worden, womit die Anwesenheit von zwei mit Kalilauge reagierenden Gruppen, hier der Chlormethyl- und der Carbonsäureäthylester-Gruppe, erwiesen ist.

Die in Abständen von zwei Tagen — im ganzen dreimal — wiederholten Versuche zeigten ständig kleinere Werte trotz sorgfältigen Ab-

[15]) l. c. Pinner, B. **16**, 353, 1654 (1883), B. **17**, 184, 2002 (1884).

schlusses von Luft und Feuchtigkeit und Aufbewahrens in einer Stickstoffatmosphäre.

Ergebnisse:

1. Versuch nach Darstellung:

0,52 g Reaktionsprodukt: **7,4** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

2. Nach zwei Tagen:

0,26 g Reaktionsprodukt: **3,4** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

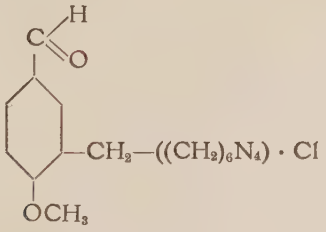
3. Nach vier Tagen:

0,26 g Reaktionsprodukt: **3,0** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

4. Nach sechs Tagen:

0,26 g Reaktionsprodukt: **2,7** ccm $\frac{n}{2}$-alkoholische Kalilauge wurden verbraucht.

Additionsprodukt aus 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd und Hexamethylentetramin (VI):



VI.

4,6 g (1/40 Mol) 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd werden in 20 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 3,5 g Hexamethylentetramin in 25 ccm Chloroform versetzt. Die Lösung wird eine halbe Stunde lang am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt und dann gut verschlossen stehen gelassen. Nach zwei Tagen hat sich das Reaktionsprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute abgeschieden. Nun wird scharf abgesaugt und mit Chloroform nachgewaschen. Das Anlagerungsprodukt bildet lange weiße Nadeln,

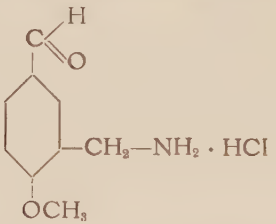
die in den meisten Lösungsmitteln verschmieren oder sich aus diesen nicht mehr ausscheiden. Beim Umkristallisieren aus Wasser tritt Zersetzung ein. Der sich daraus kristallin abscheidende Körper schmilzt bei 123° und besteht aus p-Methoxy-iso-phthaldehyd [16]). Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. Zur Analyse wird deshalb das gut mit Chloroform gewaschene und von den anhaftenden Spuren Chloroform sorgfältig befreite Rohprodukt verwendet. Der Schmelzpunkt liegt bei 106°.

3,724 mg Sbst.: 7,524 mg CO_2, 2,118 mg H_2O
3,916 mg Sbst.: 0,608 ccm N (24°, 756 mm Hg)
0,215 g Sbst.: 0,0974 g AgCl.

$C_{15}H_{21}O_2N_4Cl$ (324,7)

Ber.:	C 55,44	H 6,53	N 17,25	Cl 10,92
Gef.:	C 55,1	H 6,3	N 17,5	Cl 11,2

Salzsaures Salz des 3-Aminomethyl-4-methoxy-benzaldehyds (VII):



VII.

3,25 g (1/100 Mol) der vorstehend beschriebenen Hexamethylentetramin-Anlagerungsverbindung (Rohprodukt VI) werden mit 20 ccm absolutem Alkohol und 5 ccm 38% iger Salzsäure unter häufigem Schütteln gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen [17]). Nach einiger Zeit tritt Lösung ein und bald darauf erfolgt Abscheidung von Ammoniumchlorid. Nach 3 Tagen wird vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid abgesaugt und die alkoholische Lösung im Vakuum bei 30°—40° C eingedampft. Das anfallende salzsaure Salz bildet lange weiße Nadeln, die nach dem Umlösen aus wenig absolutem Alkohol bei 155° unter Zersetzung schmelzen. Die Ausbeute beträgt 60% der Theorie.

[16]) Auf dem Kampe, Dissertation Berlin 1939.
[17]) C. Mannich und F. L. Hahn, B. **44**, 1542 (1911).

5,170 mg Sbst.: 0,328 ccm N (24°, 755 mm Hg)

$C_9H_{12}O_2N$ Cl (201,6):

Ber.: N 6,95
Gef.: N 7,15

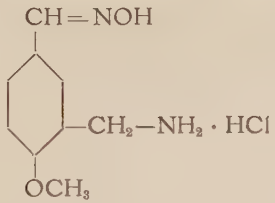
Zur Darstellung der freien Base werden 2 g (1/100 Mol) des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes in 20 ccm Wasser gelöst. Nun setzt man tropfenweise 10% ige Ammoniaklösung bis zur schwachalkalischen Reaktion hinzu. Die Base fällt als weißes kristallines Pulver an, das nicht umzukristallisieren ist. Beim Ausgehen von reinen Substanzen schmilzt die Base bei 147° unter Zersetzung.

4,638 mg Sbst.: 0,360 ccm N (24°, 755 mm Hg)

$C_9H_{11}O_2N$ (161,1):

Ber.: N 8,48
Gef.: N 8,75

Salzsaures Salz des 3-Aminomethyl-4-methoxy-benzaldoxims:



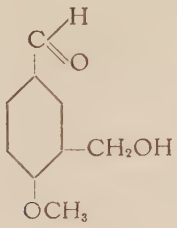
2,0 g salzsaures Hydroxylamin und 2,0 g entwässertes Natriumacetat werden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst, die Lösung kurz aufgekocht und nach dem Erkalten das ausgeschiedene Natriumchlorid abfiltriert. Zu dieser Lösung gibt man 1,0 g (1/200 Mol) des salzsauren Salzes des 3-Aminomethyl-4-methoxy-benzaldehyds (VII) und erhitzt 2 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade zum Sieden. Nun wird der überschüssige Alkohol im Vakuum abgedampft. Das Oxim bleibt als weißes Salz zurück. Nach dem Umlösen aus absolutem Alkohol kristallisiert es in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 210°—211°. Die Ausbeute beträgt 0,7 g = 70% der Theorie.

3,992 mg Sbst.: 0,461 ccm N (21°, 753 mm Hg)

$C_9H_{13}O_2N_2Cl$ (216,6):

Ber.: N 12,93
Gef.: N 12,9

3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd: Modifikation vom Schmelzpunkt 57° (VIII):



VIII.

3,32 g (1/50 Mol) 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd (Schmelzpunkt: 51°) werden in der von P i n n e r beschriebenen Weise in das Nitril verwandelt. Das rohe Nitril wird mit der 20fachen Menge 10%iger Schwefelsäure versetzt und bei einer Temperatur von 75° auf dem Wasserbade gehalten. Alsbald geht das Nitril in Lösung. Nach halbstündigem Erwärmen beginnt die Lösung sich zu trüben. Nun wird mit Kochsalz gesättigt und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers über Natriumsulfat wird dieser im Vakuum verdampft. Der zuerst ölige Rückstand erstarrt nach kurzem Stehen kristallin. Nach dem Umlösen aus Wasser bildet der Körper d ü n n e , f a r b l o s e Nadeln, die bei 57° schmelzen. Die Verbrennungsdaten sind dieselben, wie die des von Q u e l e t und A l l a r d [18]) dargestellten 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds, der in d e r b e n , w e i ß e n Nadeln vom Schmelzpunkt 51° kristallisiert und als Ausgangsmaterial benutzt wird. Beide Substanzen haben dieselbe nachstehend beschriebene Acetylverbindung. Die Ausbeute beträgt 73% der Theorie.

6,178 mg Sbst.: 14,71 mg CO_2, 3,368 mg H_2O

$C_9H_{10}O_3$ (166,1):

Ber.: C 65,02 H 6,08
Gef.: C 65,0 H 6,07

Mol.-Gew. nach Rast:

1. 0,232 mg in 3,900 mg Kampfer 13,3° Δ 179 Mol.-Gew.
2. 0,283 mg in 4,243 mg Kampfer 15,5° Δ 172 Mol.-Gew.

---

[18]) Q u e l e t und A l l a r d , Compt. rend. **205**, III, 238.

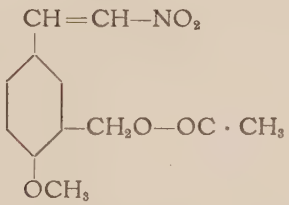
Acetylverbindung: 1,66 g (1/100 Mol) des 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds (Schm.-P. 57°) werden in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit einer Spur konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Erwärmung und Dunkelfärbung der Lösung findet Acetylierung statt. Nach 24 stündigem Stehen wird der Ansatz mit Wasser versetzt, kurz aufgekocht und zur Kristallisation beiseite gestellt. Der Körper kristallisiert beim Erkalten in langen weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 99°. Die aus dem von Quelet und Allard[19]) erwähnten 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd hergestellte Acetylverbindung schmolz ebenfalls bei 99°, der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

4,139 mg Sbst.: 9,607 mg CO_2, 2,153 mg H_2O.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208,1):

Ber.: C 63,43 H 5,82
Gef.: C 63,3 H 5,8

Acetylverbindung des 3-Oxymethyl-4-methoxy-ω-nitrostyrols (IX):



IX.

2,08 g (1/100 Mol) der Acetylverbindung des Körpers (VIII) werden in 10 ccm absolutem Methylalkohol gelöst und der Lösung 1,0 g Nitromethan hinzugefügt. Nachdem die Mischung auf 0° abgekühlt ist, kondensiert man unter ständigem Rühren durch langsames Zutropfenlassen eines Gemisches aus 2,5 g 50% iger Kalilauge und 5 ccm absolutem Methylalkohol. Nunmehr wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und in eiskalte, überschüssige 10% ige Salzsäure gegeben. Das Reaktionsprodukt fällt hierbei als gelber Niederschlag aus. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser schmilzt der gelbe, verfilzte Nadeln bildende Nitrokörper nach dem Umlösen aus Wasser bei 131°—132°.

---

[19]) Compt. rend. **205**, III, 238.

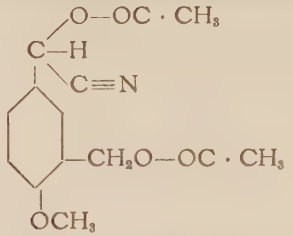
Die Ausbeute beträgt 1,9 g.
Der Körper ist von Auf dem Kampe[20]) aus 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd (Schm.-P. 51°) auf anderem Wege dargestellt worden. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

5,558 mg Sbst.: 0,2653 ccm N (24°, 753 mm Hg)

$C_{12}H_{13}O_5N$ (251,1):

Ber.: N 5,58
Gef.: N 5,4

Diacetylverbindung des 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzonitrils (X):



X.

3,32 g (1/50 Mol) 3-Oxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd[21]) werden mit 2,0 g Kaliumcyanid gut verrieben und mit 4 ccm Wasser angeschüttelt. Unter kräftigem Rühren läßt man zu dem mit Eis gekühlten Gemisch 3 ccm 38% ige Salzsäure tropfenweise zufließen. Nach beendeter Umsetzung bleibt eine feste, schwach gelbe Masse zurück, die sofort scharf abgesaugt wird. Dann wäscht man mit eiskaltem Wasser und nimmt alsbald in Äther auf, da das Nitril an der Luft zersetzlich ist. Nun gibt man etwa 5 ccm Essigsäureanhydrid hinzu und destilliert den Äther im Vakuum ab. Die essigsaure Lösung wird mit der 4 fachen Menge Essigsäureanhydrid versetzt und eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrids im Vakuum bei 12 mm Druck hinterbleibt ein schwach gelber Rückstand, der nach dem Verreiben mit wenig Essigäther kristallisiert. Aus Essigäther umgelöst schmilzt der weiße Nadeln bildende Körper bei 96°.
Die Ausbeute beträgt 4,0 g = 72% der Theorie.

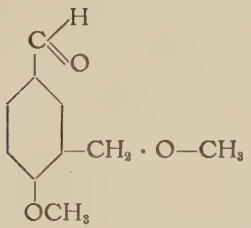
6,004 mg Sbst.: 0,2708 ccm N (23°, 754 mm Hg)

$C_{14}H_{15}O_5N$ (277,1):

Ber.: N 5,05
Gef.: N 5,19

[20]) Dissertation Berlin 1939.
[21]) Quelet und Allard, Compt. rend. **205**, III. 238.

3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzaldehyd.



9,23 g (1/20 Mol) reiner 3-Chlormethyl-4-methoxy-benzaldehyd [22]) werden in eine Lösung von 1,2 g Natrium in 75 ccm absolutem Methylalkohol eingetragen und etwa eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und der überschüssige Methylalkohol im Vakuum verdampft. Der hinterbleibende hellgelbe Rückstand wird mit 40%iger techn. Bisulfitlauge solange geschüttelt, bis die alsbald eintretende kristalline Abscheidung sich nicht mehr vermehrt; sodann wird die Bisulfitverbindung scharf abgesaugt und mit Äther gut gewaschen. Zwecks Darstellung des Aldehyds zersetzt man die Bisulfitverbindung mit 15%iger Schwefelsäure auf dem Wasserbade bei einer Temperatur von 55°—60°. Nach dem Aussalzen der trüben Lösung wird mehrfach mit Äther extrahiert, die vereinigten Ausschüttelungen über Natriumsulfat getrocknet und das Extraktionsmittel im Vakuum verdampft. Der kristalline Rückstand, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bildet weiße Oktaeder, die bei 43° schmelzen.

Die Ausbeute beträgt 65% der Theorie.

5,060 mg Sbst.: 12,356 mg CO_2, 3,051 mg H_2O

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,1):

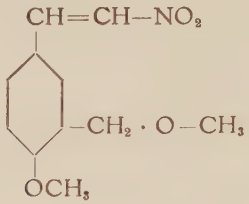
Ber.: C 66,67 H 6,72

Gef.: C 66,6 H 6,7

---

[22]) Quelet und Allard, Compt. rend. **205**, III, 238.

3-Methoxymethyl-4-methoxy-ω-nitrostyrol (XI):



XI.

3,6 g (1/50 Mol) des vorstehend beschriebenen 3-Methoxymethyl-4-methoxy-benzaldehyds werden in 20 ccm absolutem Methylalkohol gelöst, mit 1,2 g Nitromethan versetzt und die Lösung in Eis gekühlt. Unter ständigem Rühren wird mit einem auf 0° vorgekühlten Gemisch aus 3,0 g 50% iger Kalilauge und 6 ccm absolutem Methylalkohol kondensiert, indem man dieses tropfenweise einfließen läßt. Nach beendeter Kondensation wird der Ansatz mit Eiswasser verdünnt und in überschüssige, eisgekühlte 10%ige Salzsäure eingegossen. Der anfallende gelbe Nitrokörper wird sofort scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus verdünntem Alkohol umgelöst. Feste gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 78°.
Die Ausbeute ist fast quantitativ.

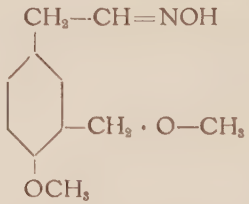
5,065 mg Sbst.: 0,2811 ccm N (23°, 750 mm Hg)

$C_{11}H_{13}O_4N$ (223,1):

Ber.: N 6,28

Gef.: N 6,3

Oxim des 3-Methoxymethyl-4-methoxy-phenyl-acetaldehyds (XII):



XII.

4,46 g (1/50 Mol) 3-Methoxymethyl-4-methoxy-ω-nitrostyrol (XI) werden in 15 ccm Pyridin gelöst und mit 0,2 g 10%iger Palladium-Tierkohle bei Zimmertemperatur katalytisch hydriert. Innerhalb von 15 Minuten sind z w e i Mol Wasserstoff aufgenommen. Man

filtriert vom Katalysator ab und läßt das Filtrat in eiskalte verdünnte Schwefelsäure einfließen. Nach dem Sättigen der sauren Lösung mit Ammoniumsulfat wird mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten ätherischen Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und der Äther in der Kälte verdampft. Der gelbe kristalline Rückstand bildet, aus Aceton umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 59°.

Die Ausbeute beträgt 3,5 g = 83% der Theorie.

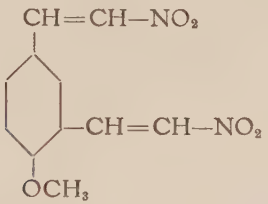
4,170 mg Sbst.: 9,663 mg CO_2, 2,713 mg H_2O

4,390 mg Sbst.: 0,260 ccm N (23°, 755 mm Hg)

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,1):

Ber.:	C 63,25	H 7,25	N 6,70
Gef.:	C 63,20	H 7,2	N 6,64

2,4-Di-(ω-nitro-vinyl)-anisol (XIII):



XIII.

3,3 g (1/50 Mol) p-Methoxy-isophthalaldehyd [23]) werden mit 30 ccm absolutem Methylalkohol angeschüttelt, mit 1,2 g Nitromethan versetzt und auf 0° abgekühlt. Unter ständigem Rühren kondensiert man mit einem vorgekühltem Gemisch von 3,0 g Kalilauge (50%ig) und 6 ccm absolutem Methylalkohol, das man tropfenweise einfließen läßt. Nachdem etwa die Hälfte der alkoholischen Lauge zugegeben ist, tritt Lösung des p-Methoxy-iso-phthalaldehyds ein. Nach beendeter Kondensation verdünnt man mit Wasser und gießt unter Rühren in eisgekühlte 10% ige Salzsäure. Das anfallende, gelbe Kondensationsprodukt wird sofort abgesaugt und mit eiskaltem, verdünntem Methylalkohol gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Äthylalkohol erhält man gelbe, derbe Nadeln. Der Nitrokörper schmilzt bei 133° unter Zersetzung.

Die Ausbeute beträgt 80% der Theorie.

---

[23]) Auf dem Kampe, Dissertation Berlin 1939.

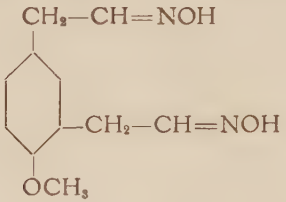
4,957 mg Sbst.: 9,605 mg CO_2, 1,830 mg H_2O.

3,740 mg Sbst.: 0,370 ccm N (24°, 753 mm Hg)

$C_{11}H_{10}O_5N_2$ (250,1):

Ber.: C 52,78 H 4,04 N 11,20
Gef.: C 52,96 H 4,14 N 11,2

Dioxim des 4-Methoxy-phenylen-1,3-di-acetaldehyds (XIV):



XIV.

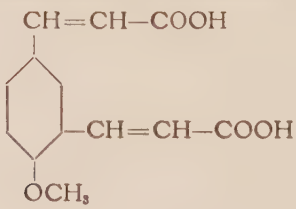
5,0 g (1/50 Mol) 2,4 Di-(ω-nitro-vinyl)-anisol (XIII) werden in der ausreichenden Menge Pyridin gelöst und mit 0,2 g 10% iger Palladium-Tierkohle bei einer Temperatur von 40° bis 50° katalytisch hydriert. Innerhalb von 40 Minuten sind v i e r Mol Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und läßt das Filtrat in überschüssige, eiskalte verdünnte Schwefelsäure eintropfen, wobei sich das Dioxim abscheidet. Nunmehr extrahiert man mehrfach mit Äther, die letzten Male nach dem Sättigen der Lösung mit Ammoniumsulfat. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach dem Umkristallisieren des so erhaltenen Roh-Dioxims aus verdünntem Alkohol schmilzt der Körper bei 156°. Die Ausbeute an Roh-Dioxim beträgt 3,8 g = 85% der Theorie.

3,755 mg Sbst.: 8,169 mg CO_2, 2,129 mg H_2O

$C_{11}H_{14}O_3N_2$ (222,1):

Ber.: C 59,43 H 6,35
Gef.: C 59,3 H 6,3

2,4-Di-(ω-carboxy-vinyl)-anisol (XV):



XV.

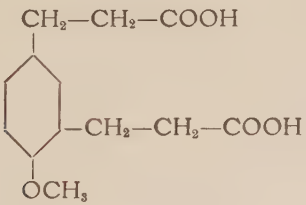
16,4 g (1/10 Mol) p-Methoxy-iso-phthalaldehyd[24]) und 22,0 g Malonsäure werden in 60,0 g Pyridin gelöst, mit 5 Tropfen Piperidin versetzt und eine Stunde lang auf siedendem Wasserbad erhitzt. Die beiden Aldehydgruppen reagieren mit je einem Mol Malonsäure unter Wasser- und Kohlendioxyd-Abspaltung. Es tritt Gasentwicklung auf. Zur Vervollständigung der Reaktion wird anschließend noch eine viertel Stunde auf freier Flamme zum Sieden erhitzt. Nun wird das Pyridin im Vakuum abdestilliert und der schwachgelbe Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Der entstehende, weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser schmilzt der Körper bei 169°. Die Ausbeute beträgt 18,5 g = 75% der Theorie.

4,162 mg Sbst.: 9,576 mg CO_2, 1,817 mg H_2O

$C_{13}H_{12}O_5$ (248,1):

Ber.: C 62,88 H 4,88
Gef.: C 62,8 H 4,9

2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisol (XVI):



XVI.

12,4 g (1/20 Mol) des vorstehend beschriebenen 2,4-Di-(ω-carboxy-vinyl)-anisols werden in 100 ccm 50%igem Alkohol gelöst und mit 0,5 g 10%iger Palladium-Tierkohle bei einer Temperatur von 55°—60° katalytisch hydriert. Nach zwei Stunden sind zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Nunmehr wird vom Katalysator abfiltriert und bei einer Temperatur von 30° das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand ist ein dickflüssiges Öl, das nach längerem Stehen und Reiben kristallin wird. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser bildet die Säure weiße Nadeln, die bei 109° schmelzen.
Die Ausbeute beträgt 70% der Theorie.

---

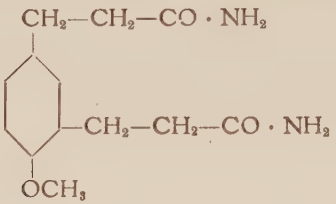
[24]) l. c. Auf dem Kampe, Dissertation Berlin 1939.

3,174 mg Sbst.: 7,183 mg CO_2, 1,911 mg H_2O

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,1):

Ber.: C 61,88 H 6,39
Gef.: C 61,7 H 6,3

Diamid des 2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisols (XVII):



XVII.

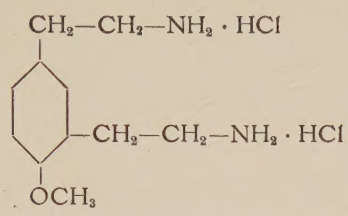
10,08 g (1/25 Mol) des vorstehend beschriebenen 2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisols werden mit 30,0 g Benzol angeschüttelt und darauf mit 50 ccm Thionylchlorid versetzt. Unter stürmischer Chlorwasserstoffentwicklung geht die Säure in Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nach Beendigung der Gasentwicklung noch dreiviertel Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nun destilliert man das Benzol und das überschüssige Thionylchlorid möglichst vollständig im Vakuum ab. Ohne den aus unreinem Säurechlorid bestehenden Rückstand zu isolieren und zu reinigen, wird in Äther aufgenommen und dieser scharf über Natriumsulfat getrocknet. In die eisgekühlte, ätherische Lösung wird nun in flottem Strom Ammoniak-Gas eingeleitet. Das weiße, anfallende Diamid des 2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisols wird aus viel Aceton umkristallisiert und schmilzt bei 176°. Die Ausbeute an reinem Material beträgt 7,0 g.

5,070 mg Sbst.: 0,4975 ccm N (22°, 754 mm Hg)

$C_{13}H_{18}O_3N_2$ (250,1):

Ber.: N 11,20
Gef.: N 11,0

Dihydrochlorid des 2,4-Di-(β-amino-aethyl)-anisols (XVIII):



XVIII.

Der Abbau des Diamids des 2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisols zum 2,4-Di-(β-amino-aethyl)-anisol kann sowohl durch Natriumhypochlorit[25]) als auch durch Natriumhypobromit[26]) geschehen. Die mit Natriumhypochlorit angestellten Versuche gestalteten sich jedoch derart schwierig, und die Ausbeuten waren so gering — maximal lagen sie bei 5% der Theorie —, daß diese Versuchsreihe eingestellt wurde. Mit Natriumhypobromit dagegen verliefen die Reaktionen verhältnismäßig glatt.

Zur Darstellung des 2,4-Di-(β-amino-aethyl)-anisols werden 5,0 g (1/50 Mol) des Diamids des 2,4-Di-(ω-carboxy-aethyl)-anisols mit einer Natriumhypobromit-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung geschüttelt. Nun versetzt man mit 50 ccm einer 30%igen Natronlauge und läßt unter häufigem Umschütteln stehen. Nach mehreren Stunden ist Lösung eingetreten. Nach drei Tagen wird vom ausgeschiedenen Natriumbromid abgesaugt, in Wasser eingestellt und die Temperatur langsam auf 75° gesteigert. Das 2,4-Di-(β-amino-aethyl)-anisol scheidet sich als hellgelbes Öl ab. Es wird im Scheidetrichter abgetrennt, die alkalische Lösung zur Vervollständigung der Abscheidung mit weiteren 50 ccm 30%iger Natronlauge versetzt und wiederum erwärmt. Bei dem Versuch, die Base 2,4-Di-(β-amino-aethyl)-anisol durch Vakuumdestillation zu reinigen, trat unter Ammoniak-Abspaltung Zersetzung ein. Das Rohprodukt wurde deshalb in Äther aufgenommen, dieser gut über Natriumsulfat getrocknet und trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Das salzsaure Salz der Base kristallisiert in feinen weißen Nadeln und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther bei 194°.

Die Ausbeute beträgt 40% der Theorie.

---

[25]) Slotta und Heller, B. **63**, 3029 (1930).
[26]) Slotta und Heller, B. **63**, 3032; Helfer, Helv. chim. Acta **7**, 945—50.

5,120 mg Sbst.: 0,478 ccm N (21°, 753 mm Hg)
0,2480 g Sbst.: 0,2647 g AgCl.

$C_{11}H_{20}N_2O\,Cl_2$ (267,1):

Ber.: N 10,48 Cl 26,55
Gef.: N 10,4 Cl 26,4

Zur Darstellung der freien Base wird das reine, salzsaure Salz mit 10% iger Ammoniaklösung in geringem Überschuß versetzt und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Natriumsulfat wird der Äther in der Kälte im Vakuum verdampft. Der Rückstand ist ein hellgelbes, dickflüssiges Öl und nahezu rein.

5,121 mg Sbst.: 0,643 ccm N (24°, 755 mm Hg)

$C_{11}H_{18}O\,N_2$ (194,2):

Ber.: N 14,42
Gef.: N 14,2

Lebenslauf.

Am 6. August 1913 wurde ich, Harry Marquardt, als Sohn des Stadtobersekretärs Gustav Marquardt und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Sarnow, in Berlin geboren.

Von Oktober 1919 bis April 1923 besuchte ich die Volksschule und dann das Reform-Realgymnasium an der Parkaue in Berlin, an dem ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand. Nach zweijähriger Lehrzeit als Apotheker legte ich das pharmazeutische Vorexamen in Berlin ab und war anschließend ein Jahr als Assistent in Berlin tätig.

Von April bis Oktober 1935 war ich freiwillig im Arbeitsdienst und begann dann mit dem Studium der Pharmazie in Berlin, das ich im September 1937 mit dem Staatsexamen abschloß. Anschließend studierte ich Chemie, legte im Dezember 1938 das chemische Verbandsexamen ab und begann im Januar 1939 mit vorliegender Dissertation, die ich im Mai 1940 zum Abschluß brachte.